ß-[9-Hydroxy-phenanthryl-(1)]-propionsäure, 1,2-Cyclopenteno-phenanthren und 6-Methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren

von

Gerhard Mühle

aus Lodz

Erlangen 1963

1963 № 37

ß-[9-Hydroxy-phenanthryl-(1)]-propionsäure, 1,2-Cyclopenteno-phenanthren und 6-Methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren

Inauguraldissertation

der Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

zur Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Gerhard Mühle aus Łódź

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Mai 1963

Dekan: Prof.Dr. H.Volz

Berichterstatter: Prof.Dr. E.Buchta

Berichterstatter: Prof.Dr. G.Hesse

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt in der Zeit von Mitte Oktober 1959 bis Mitte April 1962.

Herrn Professor Dr. E.Buchta danke ich herzlich für viele wertvolle Ratschläge, wohlwollende Unterstützung und Themastellung.

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

ALLGEMEINER TEIL Seite

Die Funktion des Follikelhormons Östradiol..... 1

Der Allen-Doisy-Test..... 2

Die Isolierung der Östrogene..... 3

Konstitutionsaufklärung und Synthese der natürlichen Östrogene..... 4

Synthetische Östrogene, Diäthyl-stilböstrol und Derivate 5

Der Syntheseweg zur Darstellung von ß-[9-Hydroxy-phenanthryl-(1)]-propionsäure..... 9

Zusammenhang zwischen Follikelhormonen, Gallensäuren und ihren Abbauprodukten..... 13

1,2-Cyclopenteno-phenanthren und 6-Methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren..... 13

IR- und UV-Spektrum von 6-Oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren..... 17

EXPERIMENTELLER TEIL

3-Phenyl-1,2-bis-hydroxymethyl-benzol..... 20

3-Phenyl-1,2-bis-brommethyl-benzol..... 21

3-Phenyl-1,2-bis-cyanmethyl-benzol..... 21

3-Phenyl-phenylen-diessigsäure-(1,2)..... 22

[9-Hydroxy-phenanthryl-(1)]-essigsäure 23

ß-[9-Hydroxy-phenanthryl-(1)]-propionsäure..... 23

4-[ß-Hydroxyäthyl]-hydrinden..... 25
4-[ß-Bromäthyl]-hydrinden..... 25
ß-[Hydrindenyl-(4)]-äthyl-malonsäure-diäthylester..... 26
ß-[Hydrindenyl-(4)]-äthyl-malonsäure..... 26
γ-[Hydrindenyl-(4)]-buttersäure..... 27
5,6-Cyclopenteno-tetralon-(1)..... 28
2-Hydroxymethylen-5,6-cyclopenteno-tetralon-(1)..... 28
2-Formyl-2-[3-oxobutyl]-5,6-cyclopenteno-tetralon-(1)(roh) 29
6-Oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren 29
6,7,8,8a,9,10-Hexahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren..... 30
1,2-Cyclopenteno-phenanthren..... 30
6-Methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren..... 31

A L L G E M E I N E R T E I L

Vor über 100 Jahren machte A.A.Berthold[1] die Beobachtung, daß die Entfernung der Keimdrüsen männlicher Tiere zu bestimmten Ausfallserscheinungen führt. Das gleiche Ergebnis zeigte sich auch bei weiblichen Tieren. Produktionsstätten jener Hormone, die heute Androgene, Östrogene und Gestagene genannt werden, sind die Testikel bzw. das Ovarium.

Von der innersekretorischen Tätigkeit des Ovariums hängt das Wachstum und die Funktion der weiblichen Geschlechtsmerkmale ab. Diese Tätigkeit des Ovariums, die periodisch vor sich geht, stellt den weiblichen Sexualcyclus dar, in dessen Verlauf das die Uterusschleimhaut aufbauende Follikelhormon Östradiol und das Corpus-luteum-Hormon Progesteron gebildet werden. Während des ersten Teils der rhythmischen Phasenfolge im Ovarium - der Follikelreifung - wird das Follikel- oder Brunsthormon gebildet, das dem Aufbau der Uterusschleimhaut dient. Diese Phase wird als Proliferationsphase bezeichnet. Der Aufbau der Uterusschleimhaut ist zur Einbettung des befruchteten Eies notwendig und ist ein allgemeines Charakteristikum der Brunst. Bei Nagetieren kommt noch der Aufbau der Scheidenschleimhaut dazu. Während der Brunst werden die

---

1) Arch. Anat.u. Physiol. 2, 42 (1849)

in der Vagina vorhandenen verhornten Zellen abgestoßen, sodaß man im Scheidensekret brünstiger Tiere zahlreiche kernlose, schollige Zellen vorfindet. Man nennt dieses Stadium auch das Schollenstadium. Wenn die Sexualfunktion zwischen zwei Brunstphasen ruht oder fehlt (Kastration), so kommt es nicht zum Aufbau der Scheidenschleimhaut. Im Scheidensekret findet man hauptsächlich Schleim, vermischt mit Leukocyten und Epithelzellen.

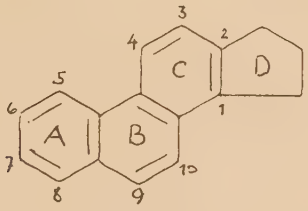
Zur biologischen Auswertung der Follikelhormonpräparate schufen W.M.Allen und E.A.Doisy[2] eine Testreaktion. Die zu untersuchende Substanz wird in Sesamöl gelöst und Mäusen oder Ratten, die als Versuchstiere dienen, eingespritzt. Ist das Präparat östrogen wirksam, so ruft es bei kastrierten Tieren Brunst hervor, die an der Veränderung der Vaginalschleimhaut zu erkennen ist. Die Schleimhaut weist dann schollige Zellen auf, die unter dem Mikroskop durch Anfärben mit Eosin sichtbar gemacht werden können. Bei der Maus erstreckt sich die Schollenbildung über einen Zeitraum von 40 bis 60 Stunden. Unter einer Mäuseeinheit (ME) versteht man die Mindestmenge einer östrogenen Substanz, die bei der kastrierten Maus einen vollen Cyclus auslöst. Da dieser Wert von der Herstellungsart bzw. Reinheit des zu testenden Präparates abhängt, hat man ihn nach der Reindarstellung des Östrons standardisiert. Eine "internationale Mäuseeinheit" entspricht der Aktivität von 0,1 γ-kristallisiertem Östron, das subcutan einer Maus verabreicht wird. Die "Ratteneinheit" entspricht 5 bis 7 ME.

---

2) J.Am.Med.Ass. 81, 819 (1923)

Den Auftakt zur Erforschung der Östrogene gab die Isolierung des hochwirksamen Östrons im Jahre 1929 durch A.Butenandt und Mitarbeiter[3] in Deutschland und unabhängig davon durch E.A.Doisy und Mitarbeiter[4] in USA. Die kristallisierte Substanz wurde aus dem Harn von schwangeren Frauen gewonnen. Bald darauf berichteten G.F.Marrian und Mitarbeiter[5], die sich in Kanada mit diesem Problem befaßten, über die Gewinnung einer weiteren östrogen wirksamen Substanz, des Östriols. Aus den Mutterlaugen des Östrons konnten A.Girard und Mitarbeiter[6] 1932 weitere östrogen wirksame Hormone isolieren, das Equilin und Equilenin.

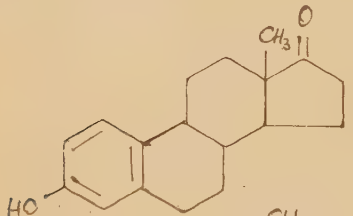
Gleichzeitig mit der Isolierung der Hormone der Gonaden setzten die Versuche zu ihrer Konstitutionsermittlung ein. Bereits im Jahre 1932 waren sich die Arbeitskreise um A.Butenandt und um E.A.Doisy darüber im klaren, daß alle östrogenen Hormone ein partiell hydriertes 1,2-Cyclopenteno-phenanthren-Gerüst enthalten:



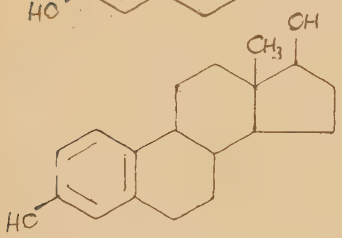
---

3) Naturwissenschaften 17, 879 (1929)
4) Am.J.Physiol. 90,329 (1929);
J.biol.Ch. [Baltimore] 86, 499; 87, 358 (1930)
5) Biochem.J. 24, 435, 1021 (1930)
6) C.r. 194, 1020; 195, 981 (1932)

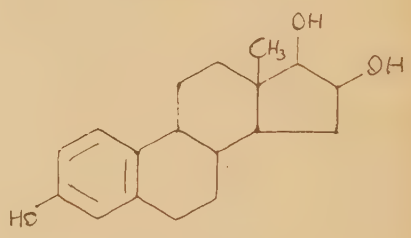
Der experimentelle Beweis für die Richtigkeit der Formel des Östrons konnte im Jahre 1935 abgeschlossen werden. Im selben Jahr wurde von E.A.Doisy und Mitarbeiter[7] das Östradiol, welches schon vorher durch Reduktion von Östron erhalten worden war, aus Schweineovarien isoliert.



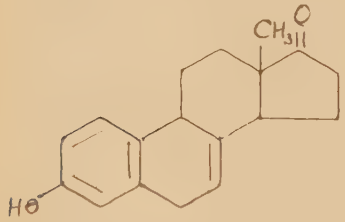
Östron $C_{18}H_{22}O_2$
Schmp. 259°



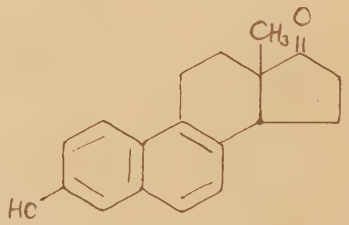
Östradiol $C_{18}H_{24}O_2$
Schmp. 178° (17β)
Schmp. 222° (17α)



Östriol $C_{18}H_{24}O_3$
Schmp. 280°



Equilin $C_{18}H_{20}O_2$
Schmp. 240°



Equilenin $C_{18}H_{18}O_2$
Schmp. 259°

---

7) Proc. Expt. Biol. Med. 32, 1182 (1935)

Einen neuen Schritt in der Chemie der Östrogene stellten die Versuche zu ihrer Totalsynthese dar. Sie gehen zurück bis in die dreißiger Jahre und führten 1940 mit der Synthese des Equilenins durch W.E.Bachmann und Mitarbeiter[8] zum Erfolg. Es dürfte sicherlich kein Zufall sein, daß zuerst das Equilenin synthetisiert werden konnte, das unter den natürlichen Follikelhormonen die wenigsten Asymmetriezentren besitzt.

Auch das Problem der Partialsynthese der Östrogene konnte 1947 von H.H.Inhoffen[9] gelöst werden.

Zur Konstitution und Wirksamkeit der natürlichen Östrogene ist allgemein zu sagen: alle Steroid-Östrogene besitzen einen aromatischen Ring A, der in der 3-Stellung eine Hydroxyl-gruppe trägt. Daneben ist die Anwesenheit einer Sauerstoffgruppe am C_{17} für die östrogene Aktivität der Verbindung unerläßlich.

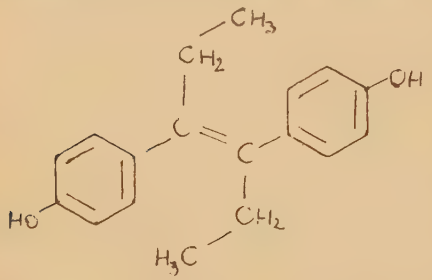
Entscheidend für die Entwicklung synthetischer Östrogene waren die Arbeiten von E.C.Dodds und Mitarbeiter[10] in England aus den Jahren 1936 bis 1938. Dieser Arbeitskreis erkannte, daß der Phenanthrenring für die östrogene Wirkung eines Stoffes nicht wesentlich ist.

Verbindungen, die zwei durch eine Kohlenstoffkette verbundene Phenolringe enthalten, sowie so einfache Verbindungen wie p-Propyl- und p-Propenylphenol erwiesen sich als östrogen wirksam. Diese Beobachtungen und die zur gleichen Zeit entwickelte Auffas-

---

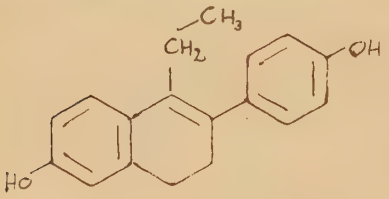
8) J.Amer.chem.Soc. 61, 974 (1939); 62, 824 (1940)
9) Angew. Chemie 59, 207 (1947)
10) Proc.Roy.Soc. [London] B 127, 140 (1939)

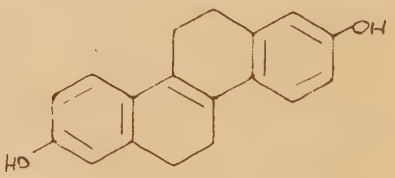
sung, daß Verbindungen, die eine ähnliche molekulare Struktur wie die natürlich vorkommenden Östrogene besitzen, wirksam sein könnten, führten zur Synthese des sehr wirksamen trans-α,ß- Diäthyl-4,4'-dihydroxy-stilbens, das unter dem Namen "Diäthyl-stilböstrol" therapeutisch Verwendung findet.



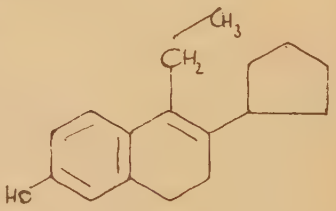
Durch Veresterung der phenolischen OH-Gruppe mit Benzoe-, Propion-, Valerian-, Capron- oder Undecylsäure erhält man Verbindungen mit protrahierter Wirkung, da sie verlangsamt resorbiert werden. Wahrscheinlich werden die oral eingenommenen Ester in vivo hydrolysiert.

Im Jahre 1942 synthetisierte W.Salzer[11] in den Farbenfabriken Bayer die beiden folgenden "stilbenoiden" Verbindungen





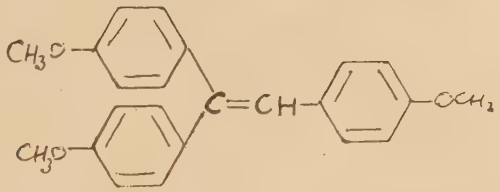
und sieben Jahre später berichteten E.Buchta, H.Galster und S.Dauner[12] über das 6-Hydroxy-1-äthyl-2-cyclopentyl-3,4-dihydro-naphthalin, die ebenfalls östrogen wirksam sind.



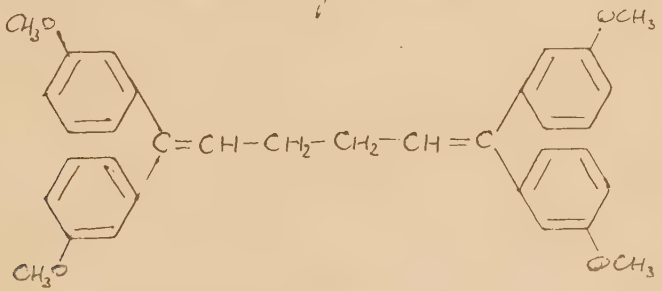
---

11) Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 274, 39 (1942)
12) Chem. Ber. 82, 203 (1949)

Eine sehr interessante Beobachtung machten vor mehreren Jahren N.P.Buu-Hoi und A.Lacassagne[13] in Paris. Das 1,1,2-Tri-p-anisyl-äthylen erwies sich mit 2 bis 4 % östrogen wirksam.



Untersuchungen in dieser Richtung am hiesigen Institut von E.Buchta und H.Weidinger[14] führten zum 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexadien-(1,5), das mit 12 % wirksam ist.

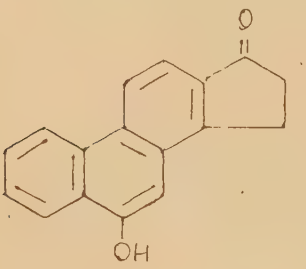


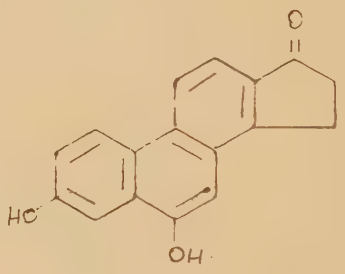
Diese beiden zuletztgenannten Verbindungen, die sich von den Follikelhormonen wesentlich unterscheiden, lassen uns annehmen, daß auf dem Gebiet der Östrogene noch manche wichtige Entdeckung aussteht, um Aussagen über den Zusammenhang zwischen Struktur und Wirksamkeit synthetischer Östrogene machen zu können.

---

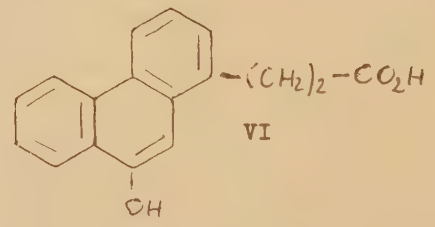
13) Experientia [Basel] 2, 70 (1946)
14) Liebigs Ann. Chem. 580, 83 (1953)

Eine Aufgabe z.B. ist es, das bisher noch unbekannte 3'-Oxo-9-hydroxy-1,2-cyclopenteno-phenanthren sowie die entsprechende 7,9-Dihydroxy-Verbindung herzustellen und sie im Tierversuch auf östrogene Wirkung zu prüfen.





Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird über die ß-[9-Hydroxy-phenanthryl-(1)]-propionsäure (VI) berichtet, die in das 3'-Oxo-9-hydroxy-1,2-cyclopenteno-phenanthren übergeführt werden sollte.



VI

Zunächst mußte eine brauchbare Methode zur Darstellung von 1-Phenyl-butadien-(1,3) ausgearbeitet werden. Dieser Kohlenwasserstoff wurde erstmals im Jahre 1900 von C.Liebermann und C.N.Riiber[15] beschrieben. Bald darauf konnten ihn A.Klages[16] und kurze Zeit später C.von der Heide[17] aus Zimtaldehyd und Methyl-magnesiumjodid bzw. -magnesiumbromid gewinnen.

Wir haben die Versuche der genannten Autoren nachgearbeitet. Die Ausbeuten lagen zwischen 20 und 25%. Erst die Reduktion von Benzalaceton mit Lithiumaluminiumhydrid[18] brachte eine 40-proz. Ausbeute.

Der Versuch, die Dehydratisierung des als Zwischenstufe auftretenden Methyl-styrol-carbinols mit einem Zusatz von 2% p-Toluolsulfonsäure in Toluol durchzuführen und das abgespaltene Wasser azeotrop abzudestillieren, ergab keine höhere Ausbeute. Wir führten die Wasserabspaltung mit 30-proz. Schwefelsäure aus unter guter Eiskühlung. Die verhältnismäßig niedrige Ausbeute bei der Wasserabspaltung mit p-Toluolsulfonsäure wie auch bei der Dehydratisierung mit Schwefelsäure ist zurückzuführen auf die große Polymerisationsfreudigkeit[19] des Kohlenwasserstoffes. Gebräuchliche Inhibitoren wie Hydrochinon, Pikrinsäure, Phenyl-α-naphthylamin sowie Silberpulver und Destillation des 1-Phenyl-butadiens-(1,3) unter Stickstoff brachten keine Verbesserung.

---

15) Ber.dtsch.chem.Ges. 33, 2400 (1900)
16) Ber.dtsch.chem.Ges. 35, 2649 (1902)
17) Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 2103 (1904)
18) R.F.Nystrom u. W.G.Brown, J.Amer.chem.Soc. 69, 1197 (1947); J.S.Meek, F.J.Lorenzi u. S.J.Cristol, ebenda 71, 1830 (1949)
19) P.de Radzitzki u. G.Snetz, Bull.Soc.chim.Belges 62, 320 (1953)

Um nun zur eigentlichen Ausgangsverbindung, dem 3-Phenyl-phthalsäureanhydrid, zu gelangen, wurde das 1-Phenyl-butadien-(1,3) einer Diensynthese[20] mit Maleinsäureanhydrid unterworfen und anschließend das aus Acetonitril umkristallisierte 3-Phenyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäureanhydrid mit der berechneten Menge Schwefel 7 Stdn. bei 220-230° dehydriert.

Das anfallende dunkel gefärbte Produkt ließ sich nicht umkristallisieren. Es wurde zur Reinigung bei 0,02 mm und 140 bis 160° Ölbadtemp. sublimiert und dann aus Ligroin umkristallisiert. Die Reduktion des 3-Phenyl-phthalsäureanhydrids in absol. Di-n-butyläther mit einem sechsfachen Überschuß an Lithiumalanat führte zum 3-Phenyl-1,2-bis-hydroxymethyl-benzol (I). Das Diol führten wir mit Phosphortribromid in das 3-Phenyl-1,2-bis-brommethyl-benzol (II) über. Die Destillation des rohen Dibromids im Hochvakuum lieferte in sehr guter Ausbeute ein farbloses Öl, das durch Anreiben mit Äther und Kühlen mit einem Eis/Kochsalz-Gemisch kristallin erhalten werden konnte. Die Umsetzung mit Kaliumcyanid in Äthanol ergab das 3-Phenyl-1,2-bis-cyanmethyl-benzol (III) und die anschlie-

---

20) O.Diels u. K.Alder, Ber.dtsch.chem.Ges. 62, 2085 (1929); K.Alder u. M.Schumacher, Liebigs Ann. Chem. 571, 115 (1950)

Bende Verseifung zur 3-Phenyl-phenylen-diessigsäure-(1,2) (IV) wurde mit 40 vol.-proz. Schwefelsäure unter Zusatz von etwas Eisessig durchgeführt. Das aus IV mit Thionylchlorid erhaltene Säurechlorid wurde als Rohprodukt mit Zinntetrachlorid[21] zur [9-Hydroxy-phenanthryl-(1)]-essigsäure (V) cyclisiert, die nach Arndt-Eistert[22] in die ß-[9-Hydroxy-phenanthryl-(1)]-propionsäure (VI) übergeführt wurde.

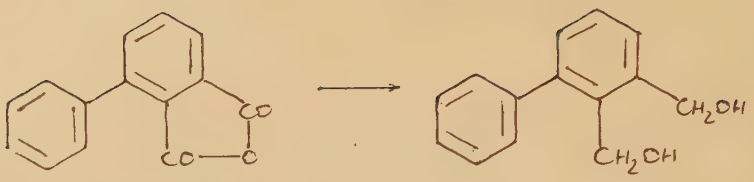
Den Ringschluß zum 3'-Oxo-9-hydroxy-1,2-cyclopenteno-phenanthren haben wir nicht durchgeführt, da wir bei Durchsicht der Literatur eine Veröffentlichung von G.M.Badger und Mitarbeiter [23] fanden, daß der Methyläther der Säure VI bei der Cyclisierung mit Flußsäure nicht 3'-Oxo-9-methoxy-1,2-cyclopenteno-phenanthren gibt, sondern 9-Methoxy-7,8-benzoperinaphthan-1-on.

---

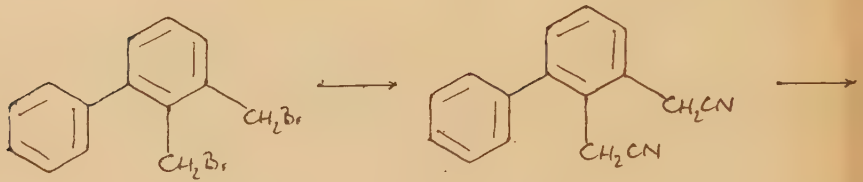
21) W.S.Johnson, Org. Reactions, Bd.2, S.114, John Wiley and Sons Inc., New York 1944

22) B.Eistert, Angew. Chemie 54, 99 (1941);
W.E.Bachmann u. W.S.Struve, Org. Reactions, Bd.1, S.38, John Wiley and Sons Inc., New York 1942

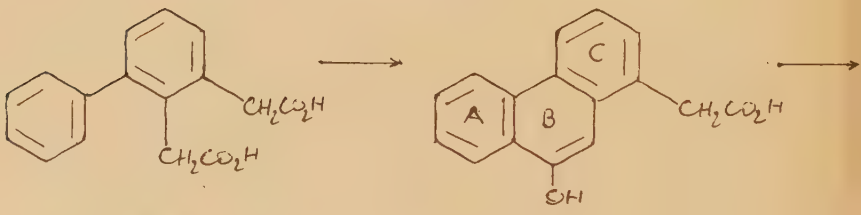
23) J.chem.Soc. [London] 4996 (1952)



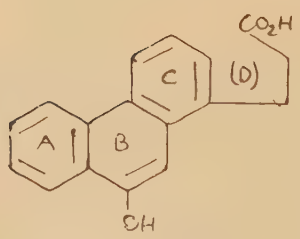
I



II III



IV V



VI

In engem strukturellen Zusammenhang mit den Follikelhormonen stehen die Gallensäuren. 1933 erhielten H.Wieland und E.Dane[24] aus Deshydroxycholsäure, einem natürlichen Bestandteil der menschlichen Galle, über Dehydro-deshydroxycholsäure, 12-Oxo-cholansäure und Dehydro-norcholen einen aromatischen Kohlenwasserstoff, den sie 20-Methyl-cholanthren nannten. Bald darauf berichteten J.W.Cook und G.A.D.Haslewood[25], daß der Kohlenwasserstoff eine sehr starke carcinogene Wirkung besitzt. In der Folgezeit wurde der Kohlenwasserstoff aus der in der Galle noch reichlicher vorhandenen Cholsäure und aus Cholesterin, einer in allen Geweben des menschlichen Körpers auftretenden Substanz, gewonnen. Die Tatsache, daß es gelang, drei im Organismus vorkommende Steroide auf chemischem Wege in einen carcinogenen Kohlenwasserstoff umzuwandeln, führte zu der Hypothese, wonach die Ursache von Krebs in einem fehlgeleiteten Stoffwechsel eines Sterins oder einer Gallensäure zu 20-Methyl-cholanthren zu suchen sei.

1,2-Cyclopenteno-phenanthren und 6-Methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren

Zur Gruppe der Steroide gehören neben den Gallensäuren und dem Cholesterin auch die männlichen und weiblichen Sexualhormone und die Nebennierenrindenhormone. Die aus dieser Gruppe durch eine

24) Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 219, 240 (1933)
25) J.chem.Soc. [London] 428 (1934)

"Entgleisung" im menschlichen Organismus zu erwartenden Kohlenwasserstoffe wären 1,2-Cyclopenteno-phenanthren sowie Monomethyl- und Dimethyl-Derivate. A.Butenandt und Mitarbeiter[26] haben solche Kohlenwasserstoffe synthetisiert und im Tierversuch auf sarkomerzeugende Eigenschaften geprüft. Dabei zeigte sich, daß sowohl der Diels'sche Kohlenwasserstoff (3'-Methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren) als auch das 4-Methyl-, 3,4-Dimethyl- und 3',3',9-Trimethyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren bei der Maus Krebs erzeugen. Der Diels'sche Kohlenwasserstoff entsteht bei der Selen-Dehydrierung der meisten Steroide wie z.B. Cholesterin, Östradiol, Equilenin und Androsteron. Bei der vergleichenden Betrachtung der carcinogen wirksamen methylierten 1,2-Cyclo-penteno-phenanthrene fällt auf, daß beinahe sämtliche aktiven Verbindungen die Methylgruppe an solchen Stellen des Moleküls enthalten, die in unmittelbarer Nähe zu den angulären Methylgruppen der Steroide stehen. Für die cancerogene Wirksamkeit derartiger Verbindungen ist die Stellung der Methylgruppe verantwortlich zu machen.

Das 1,2-Cyclopenteno-phenanthren wurde erstmals von L.Ruzicka und Mitarbeiter[27] synthetisiert. Ausgehend von Hydrinden-(4)-essigsäure[28] stellten wir 1,2-Cyclopenteno-phenanthren (XVII) in einer elfstufigen Reaktionsfolge her. Die Reduktion zum 4-⌊ß-Hydroxyäthyl⌋-hydrinden (VII), das R.A.Barnes und L.Gordon[29] aus 4-Chlor-hydrinden mit Lithium und Äthylenoxyd erhielten, ge-

---

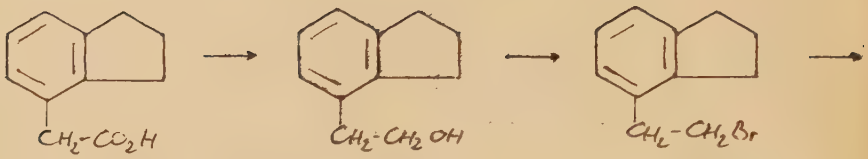
26) Arch. Geschwulstforsch. 6, 1 (1953)
27) Helv. chim. Acta 16, 833 (1933)
28) Diplomarbeit H.Geistbeck, Universität Erlangen 1955
29) J.Amer.chem.Soc. 71, 2644 (1949)

lingt gut mit Lithiumaluminiumhydrid. Seine Überführung in das 4-[ß-Bromäthyl]-hydrinden (VIII) wird in absol. Benzol mit Phosphortribromid durchgeführt. Mittels einer Malonestersynthese in absol. Toluol gelangt man zum ß-[Hydrindenyl-(4)]-äthyl-malonsäure-diäthylester (IX) und durch dessen Verseifung mit methanol. Kalilauge zur Dicarbonsäure X, die bei 160-165° zur γ-[Hydrindenyl-(4)]-buttersäure (XI) decarboxyliert wird. Der Ringschluß zum 5,6-Cyclopenteno-tetralon-(1) (XII) wird mit wasserfreier Flußsäure erreicht. Aus XII wird das 2-Hydroxymethylen-Derivat (XIII) in üblicher Weise mit Ameisensäure-äthylester und Natriummethylat in absol. Benzol erhalten. Die Michael-Addition mit Methyl-vinyl-keton in absol. Benzol unter Verwendung von Triäthylamin als Katalysator ergibt 2-Formyl-2-[3-oxobutyl]-5,6-cyclopenteno-tetralon-(1) (XIV), das als Rohprodukt durch Erhitzen mit 2-proz. wäßriger Kalilauge in Dioxan zum 6-Oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren (XV) cyclisiert wird. Durch Huang-Minlon-Reduktion entsteht das 6,7,8,8a,9,10-Hexahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren (XVI), dessen Dehydrierung mit 30-proz. Pd/Kohle bei 300° 1,2-Cyclopenteno-phenanthren (XVII) liefert, das nicht cancerogen ist.

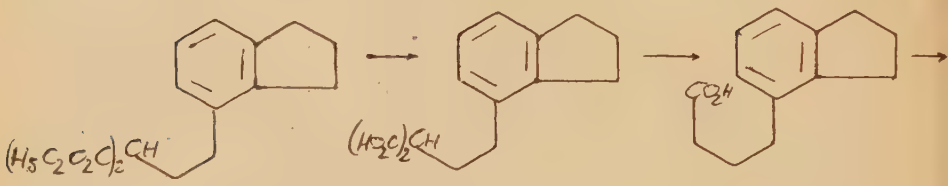
Das von A.Butenandt und Mitarbeiter[30] 1946 synthetisierte, nicht cancerogene 6-Methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren (XVIII) wurde von uns durch Umsetzung von 6-Oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren (XV) mit Methyl-magnesiumjodid, Dehydrierung mit 30-proz. Pd/Kohle bei 310° und gleichzeitiger Dehydratation des entsprechenden tertiären Alkohols erhalten.

---

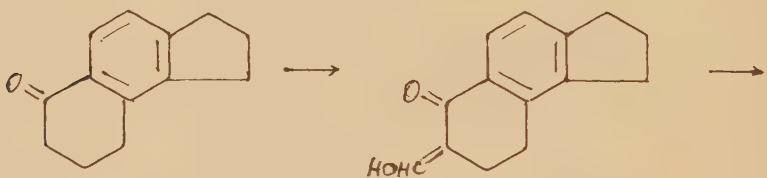
30) Z.Naturforschung 1, 227 (1946)



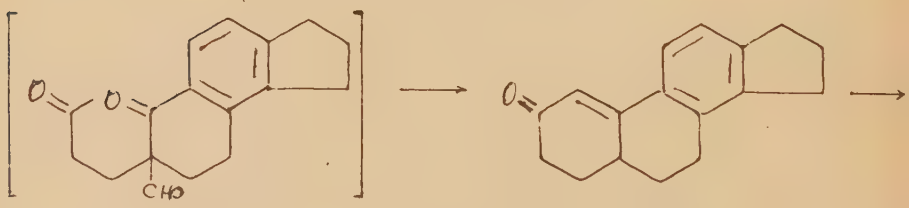
VII VIII



IX X XI

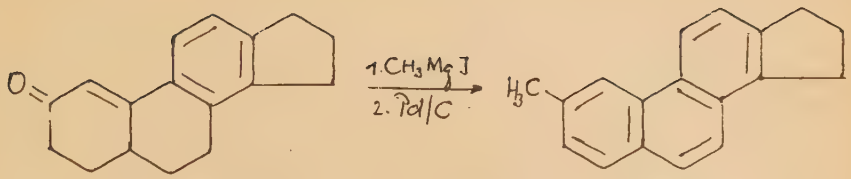


XII XIII



XIV XV

XVI XVII



XV XVIII

Die Verbindung XV besitzt ein für α,β-ungesättigte Ketone charakteristisches Infrarot-Spektrum. Die typische CO-Bande liegt bei $\lambda = 6{,}03\mu$ ($\tilde{\nu} = 1648\ cm^{-1}$). Kurve siehe nächste Seite.

Befindet sich die CO-Gruppe in einem sechsgliedrigen Ring, so liegt die Bande durchschnittlich bei $5{,}97\mu$ ($1674\ cm^{-1}$). Eine Doppelbindung, die das konjugierte System verlängert, verschiebt die Absorption weiter zu niedrigeren Frequenzen, jedoch nur um 12 bis 15 cm^{-1}. α,β-Ungesättigte Ketone lassen sich oft an einer C=C-Valenzschwingung in der Nähe von 1600 cm^{-1} erkennen[31].

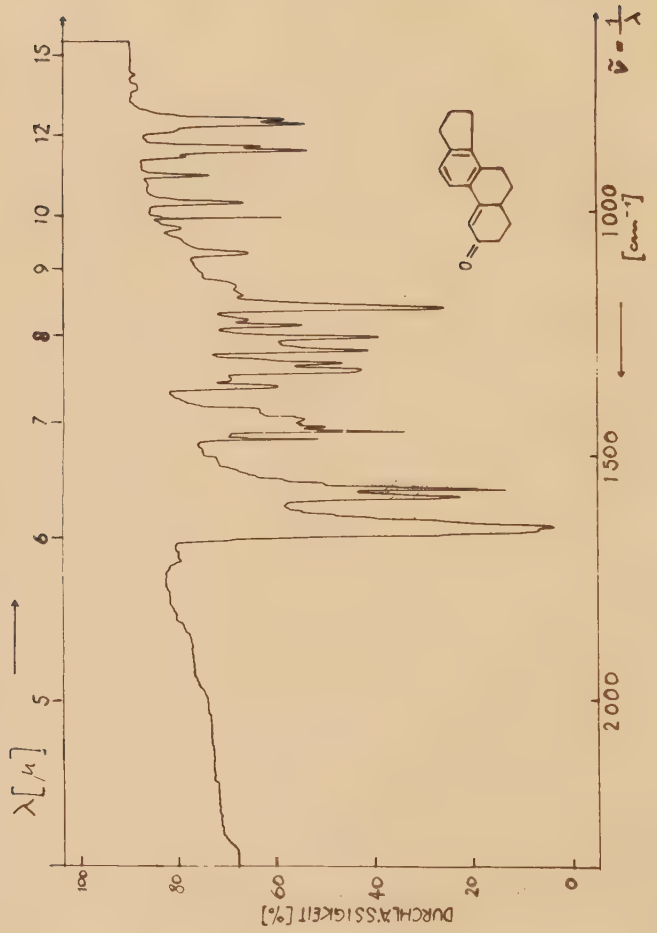
Das Ultraviolett-Spektrum von XV zeigt 2 Maxima. Das eine liegt bei 244 mμ ($\varepsilon = 13000$), das andere bei 315 mμ ($\varepsilon = 23000$). Fortlaufende Konjugation wirkt sich bathochrom aus. Verbindungen mit dem System >C=C-C=C-CO- absorbieren 40 bis 50 mμ langwelliger als einfach ungesättigte Ketone: >C=C-C=O 240 mμ[32] ($\varepsilon = 13000$-21000).

---

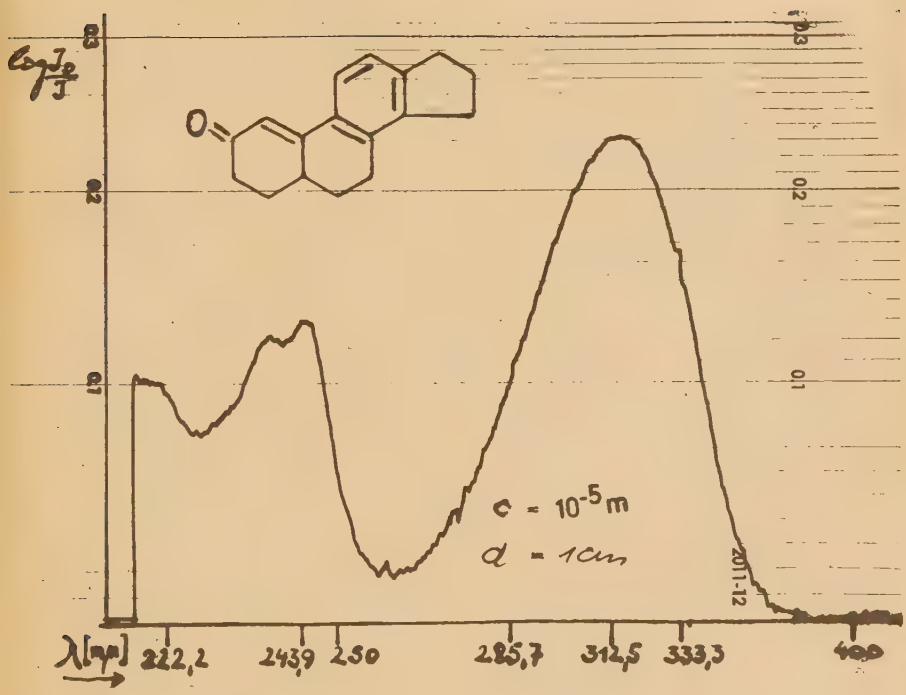
31) L.F.Fieser u. M.Fieser, Steroide, S.24,185, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961;
R.N.Jones u. Mitarbb., J.Amer.chem.Soc. 70, 2024 (1948);
W.Brügel, Einführung in die IR-Spektroskopie, S.274, Verlag von D.Steinkopff, Darmstadt 1954

32) H.Mohler, Das Absorptionsspektrum der chemischen Bindung, S.115,118, Verlag von G.Fischer, Jena 1943;
K.Dimroth, Angew. Chemie 52, 545 (1939);
R.B.Woodward, J.Amer.chem.Soc. 64, 76 (1942)

IR-Spektrum


λ [μ]
5
6
7
8
9
10
12
15
DURCHLÄSSIGKEIT [%]
100
80
60
40
20
0
2000
1500
1000
[cm⁻¹]
ν̃ = 1/λ
O

UV-Spektrum


0,3
0,2
0,1
c = 10⁻⁵ m
d = 1cm
2011-12
λ[nm]
222,2
243,9
250
285,7
312,5
333,3
400

EXPERIMENTELLER TEIL [+)]

3-Phenyl-1,2-bis-hydroxymethyl-benzol (I)

In einem 2-l-Dreihalskolben, der mit Rührer und Thermometer versehen ist, werden 30g gepulvertes Lithiumaluminiumhydrid (sechsfacher Überschuß) in 1,5 l absol. Di-n-butyläther suspendiert und mit Hilfe eines Heizpilzes erwärmt. Bei 40° werden portionsweise 20g gepulvertes 3-Phenyl-phthalsäureanhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 100° gerührt, wobei Grauwerden der Lösung zu beobachten ist,da sich das überschüssige Lithiumalanat bei dieser Temperatur zu zersetzen beginnt. Unter Eiskühlung wird zuerst mit 30 ccm Wasser zersetzt, die langsam zugetropft werden müssen, dann mit 30 ccm 15-proz. Kalilauge und weiteren 90 ccm Wasser. Nach dem Abnutschen wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und das zurückbleibende Produkt aus 100 ccm absol. Toluol umkristallisiert. Der trockene Rückstand von der Zersetzung wird mit 300 ccm absol. Toluol im Soxhlet 15 Stdn. extrahiert, wodurch weitere 1,5g I gewonnen werden. Die farblosen Kristalle werden noch einmal aus absol. Toluol umkristallisiert und schmelzen dann bei 105°; Ausb. 12g (59% d.Th.).

4,722 mg Subst.	13,570 mg CO_2	2,780 mg H_2O
$C_{14}H_{14}O_2$ (214,3)	Ber. C 78,48	H 6,59
	Gef. " 78,44	" 6,59

+) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert

3-Phenyl-1,2-bis-brommethyl-benzol (II)

38g I werden in einem Gemisch aus 30 ccm absol. Benzol/absol. Toluol (1:1) suspendiert. Dazu werden unter kräftigem Rühren 64g Phosphortribromid in 190 ccm absol. Benzol getropft. Nach einigen Minuten ist alles gelöst und es entsteht eine klare braune Lösung. Man rührt 4 Stdn. bei Raumtemp. und 3 Stdn. bei 50° und gießt dann in 400 ccm Eiswasser. Die organische Schicht wird abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit Benzol ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser neutral gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel wird im Hochvakuum destilliert; farbloses Öl vom Sdp.$_{0,05}$ 156-158°, das durch Anreiben mit Äther und Kühlen mit einem Eis/Kochsalz-Gemisch kristallin wird. Zur Analyse wird aus Äthanol/Petroläther (1:1) umkristallisiert; Schmp. 48°.
Ausb. 54g (90% d.Th.).

4,688 mg Subst.	8,540 mg CO_2	1,440 mg H_2O
20,610 mg Subst.	6,04 ccm n/50 $AgNO_3$	
$C_{14}H_{12}Br_2$ (340,1)	Ber. C 49,41	H 3,56 Br 47,00
	Gef. " 49,71	" 3,44 " 46,83

3-Phenyl-1,2-bis-cyanmethyl-benzol (III)

Zu einer Lösung von 40g Kaliumcyanid in 100 ccm Wasser gibt man 370 ccm Äthanol und trägt unter Rühren 85g feingepulvertes II ein. Nach 3-stdg. Erwärmen im siedenden Wasserbad wird der größte Teil des Äthanols unter schwachem Vakuum abdestilliert

und der noch heiße Rückstand mit 650 ccm Wasser versetzt. Dann wird abgekühlt, von der Cyanidlauge abgesaugt, das zurückbleibende braune Dinitril mit kaltem Wasser neutral gewaschen und zweimal aus Äthanol umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 132°, Ausb. 34g (58% d.Th.).

5,122 mg Subst.	15,475 mg CO_2	2,360 mg H_2O	
2,973 mg Subst.	0,338 ccm N_2 (29°, 710 mm)		
$C_{16}H_{12}N_2$ (232,3)	Ber. C 82,73	H 5,21	N 12,06
	Gef. " 82,45	" 5,16	" 12,01

3-Phenyl-phenylen-diessigsäure-(1,2) (IV)

58g III werden mit 580 ccm 40-vol.-proz. Schwefelsäure und 58 ccm Eisessig im Ölbad von 170° 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde entsteht eine fast klare Lösung, aus der sich IV allmählich als dicker Brei feiner Nädelchen abscheidet. Es wird abgekühlt, mit 290 ccm Wasser versetzt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus 30-proz. Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 191°; Ausb. 61g (90% d.Th.).

4,160 mg Subst.	10,900 mg CO_2	1,97 mg H_2O	
$C_{16}H_{14}O_4$ (270,3)	Ber. C 71,10	H 5,22	
	Gef. " 71,51	" 5,30	

[9-Hydroxy-phenanthryl-(1)]-essigsäure (V)

5g IV werden mit 10g frisch destilliertem Thionylchlorid übergossen. Nach 3-stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird 30 Min. auf 40° erwärmt. Dann wird das gebildete Säurechlorid in 40 ccm absol. thiophenfreiem Benzol gelöst; die flüchtigen Bestandteile werden restlos abdestilliert, der Rückstand in 50 ccm absol. thiophenfreiem Benzol aufgenommen und gekühlt. Bei beginnender Erstarrung des Lösungsmittels werden 9,6g $SnCl_4$ in 10 ccm absol. thiophenfreiem Benzol zugegeben, worauf ein orangegelber Anlagerungskomplex ausfällt. Es wird mit Eis, Salzsäure und Äther zersetzt. Das ausgefallene gelblichgrüne Produkt wird abgenutscht, zuerst mit 10-proz. Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen und mit 50 ccm Äther 12 Stdn. gerührt. Hierauf wird abgenutscht, in 10-proz. Kalilauge gelöst und mit 2n HCl wieder ausgefällt. Aus 20-proz. Essigsäure erhält man schwach braune Kristalle, die bei 206° schmelzen; Ausb. 3g (65% d.Th.).

4,409 mg Subst.	12,325 mg CO_2	2,020 mg H_2O
$C_{16}H_{12}O_3$ (252,3)	Ber. C 76,18	H 4,80
	Gef. " 76,30	" 5,13

ß-[9-Hydroxy-phenanthryl-(1)]-propionsäure (VI)

3g V werden in 10 ccm absol. Benzol, dem 2-3 Tropfen Pyridin und 2g Phosphorpentachlorid zugesetzt worden sind, eingetragen. Nach 3 Stdn. wird die Lösung für 15 Min. auf 40° erwärmt.

Nun wird das Säurechlorid mit 20 ccm absol. Benzol versetzt und zu einer aus 10g Nitrosomethylharnstoff vorher bereiteten ätherischen Diazomethan-Lösung getropft, wobei die Temperatur von 5° auf 10° ansteigt. Die Reaktionslösung bleibt über Nacht stehen. Anderntags wird das Lösungsmittel abdestilliert, das gebildete Diazoketon in 50 ccm Methanol gelöst und auf 60° erwärmt. Beim Zugeben von frisch gefälltem Silberoxyd tritt kräftige Stickstoff-Entwicklung ein. Wenn diese nachläßt, fügt man noch etwas Silberoxyd hinzu. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, dann wird mit Tierkohle aufgekocht und filtriert. Nach dem Verdampfen des Methanols verbleibt der Methylester von VI als dunkelbrauner Rückstand. Man löst ihn in 50 ccm Methanol, gibt 4g Ätzkali dazu und erhitzt im Wasserbad unter Rückfluß. Nach 3 - 4 Stdn. destilliert man das Lösungsmittel ab, nimmt den festen Rückstand in Wasser auf und säuert mit verd. Schwefelsäure an, wobei eine milchige Trübung entsteht, die einige Male mit Äther extrahiert wird. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleibt VI zurück. Aus 20-proz. Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle erhält man schwach braune Kristalle vom Schmp. 162°; Ausb. 0,6g (20% d.Th.).

4,848 mg Subst.	13,535 mg CO_2	2,380 mg H_2O
$C_{17}H_{14}O_3$ (266,3)	Ber. C 76,67	H 5,30
	Gef. " 76,18	" 5,49

4-[ß-Hydroxyäthyl]-hydrinden (VII)

In einem 1-l-Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen ist, werden 15g gepulvertes Lithiumaluminiumhydrid in 150 ccm absol. Äther suspendiert. Unter Rühren läßt man die Lösung von 54g Hydrinden-(4)-essigsäure in 200 ccm absol. Äther zutropfen. Dann wird 6 Stdn. unter kräftigem Rühren gerückflußt, abgekühlt und unter Eiskühlung zuerst mit 15 ccm Wasser, die langsam zugetropft werden müssen, dann mit 15 ccm 15-proz. Kalilauge und weiteren 45 ccm Wasser zersetzt. Nach dem Abfiltrieren wird das Lösungsmittel entfernt und das zurückbleibende Öl im Hochvakuum destilliert; farbloses Öl vom $Sdp._{0,05}$ 92-93°. Ausb. 33g (66% d.Th.).

4,858 mg Subst.	14,415 mg CO_2	3,790 mg H_2O
$C_{11}H_{14}O$ (162,2)	Ber. C 81,44	H 8,70
	Gef. " 80,93	" 8,73

4-[ß-Bromäthyl]-hydrinden (VIII)

Zu einer Lösung von 33g VII in 50 ccm absol. Benzol werden unter kräftigem Rühren 30g Phosphortribromid in 45 ccm absol. Benzol getropft. Man rührt 3 Stdn. bei 60°, läßt über Nacht stehen und gießt dann in Eiswasser. Die organische Schicht wird abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit Benzol ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird im Hochvakuum destilliert; farblose

Flüssigkeit vom Sdp.$_{0,05}$ 81 - 83°. Ausb. 28g (61,5% d.Th.).

4,528 mg Subst.	9,790 mg CO_2		2,410 mg H_2O
10,614 mg Subst.	8,750 mg AgBr		
$C_{11}H_{13}Br$ (225,1)	Ber. C 58,67	H 5,82	Br 35,05
	Gef. " 59,00	" 5,96	" 35,18

ß-[Hydrindenyl-(4)]-äthyl-malonsäure-diäthylester (IX)

Zu 3g granuliertem Natrium und 80 ccm absol. Toluol, die sich in einem 250-ccm-Dreihalskolben (Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter) befinden, läßt man unter Rühren 20g Malonsäurediäthylester tropfen. Anschließend rückflußt man im Ölbad (140°) 1 Stde., läßt auf 50° abkühlen, gibt binnen 30 Min. unter Rühren 28g VIII zu und erhitzt 44 Stdn. auf 145°. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 17g farbloses Öl vom Sdp.$_{0,02}$ 135 - 137°; Ausb. 17g (53% d.Th.).

4,452 mg Subst.	11,680 mg CO_2		3,260 mg H_2O
$C_{18}H_{24}O_4$ (304,3)	Ber. C 71,02	H 7,95	
	Gef. " 71,62	" 8,20	

ß-[Hydrindenyl-(4)]-äthyl-malonsäure (X)

12g Ätzkali werden in 95 ccm Methanol gelöst und mit 17g IX 8 Stdn. im Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols nimmt man den Rückstand mit Wasser auf,

säuert die wäßrig-alkalische Lösung mit verd. Schwefelsäure an und saugt die ausgefallene Dicarbonsäure ab. Aus Toluol farblose Blättchen vom Schmp. 136 - 137°; Ausb. 12g (88% d.Th.).

4,918 mg Subst.	12,240 mg CO_2	2,850 mg H_2O
$C_{14}H_{16}O_4$ (248,3)	Ber. C 67,73	H 6,50
	Gef. " 67,93	" 6,49

γ-[Hydrindenyl-(4)]-buttersäure (XI)

12g X werden im Ölbad (160-165°) 3 Stdn. erhitzt und der verbleibende feste Rückstand aus 30-proz. Essigsäure umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 83°, Ausb. 8g (81% d.Th.).

5,183 mg Subst.	14,495 mg CO_2	3,570 mg H_2O
$C_{13}H_{16}O_2$ (204,3)	Ber. C 76,44	H 7,90
	Gef. " 76,34	" 7,71

5,6-Cyclopenteno-tetralon-(1) (XII)

In einer 100-ccm-Polyäthylen-Flasche werden 5g XI mit 50 ccm wasserfreier Flußsäure übergossen und durch mehrmaliges Umschütteln in Lösung gebracht. Man läßt 48 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Die überschüssige Flußsäure wird mit Preßluft abgeblasen, der Rückstand mit 30-proz. K_2CO_3-Lösung neutralisiert und das

Keton abgenutscht. Für die Analyse wird aus 66-proz. Methanol umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 42°.
Ausb. 4,5g (quantitativ).

4,902 mg Subst.	14,950 mg CO_2	3,400 mg H_2O
$C_{13}H_{14}O$ (186,2)	Ber. C 83,83	H 7,58
	Gef. " 83,23	" 7,76

2-Hydroxymethylen-5,6-cyclopenteno-tetralon-(1) (XIII)

10,8g pulvertrockenes Natriummethylat werden in einem mit Rührer, Tropftrichter und $CaCl_2$-Trockenröhrchen versehenen 500-ccm-Dreinalskolben in 40 ccm absol. Benzol aufgeschlämmt. Man rührt 15 Min. und laßt innerhalb von 15 Min. eine Lösung von 14,8g Ameisensäure-äthylester in 100 ccm absol. Benzol zutropfen. Dann wird mit Eiswasser gekühlt und die Luft im Kolben durch Stickstoff verdrängt. Unter fortwährendem Rühren läßt man die Lösung von 4,5g XII in 80 ccm absol. Benzol innerhalb von 45 Min. zutropfen. Nachdem man weitere 5 Stdn. gerührt hat, versetzt man vorsichtig mit 50 ccm Wasser und überführt das ausgefallene Natriumsalz durch Zugabe von 100 ccm verd. Schwefelsäure in die freie Hydroxymethylen-Verbindung, die sich in Benzol löst. Man trennt die Benzolschicht ab, schüttelt die wäßrige Phase zweimal mit Benzol aus, wäscht die benzolischen Lösungen mit Wasser neutral und trocknet über $CaCl_2$. Nach dem Abdestillieren des Benzols erhält man ein festes Produkt; aus 66-proz. Äthanol fällt ein gelbes Öl aus, das beim Kühlen mit Eis kristallin wird. Zur Analyse wird noch einmal mit 66-proz. Äthanol umkristallisiert.
Schmp. 57-58°; Ausb. 3g (60% d.Th.).

4,602 mg Subst.	13,225 mg CO_2	2,730 mg H_2O
$C_{14}H_{14}O_2$ (214,2)	Ber. C 78,48	H 6,59
	Gef. " 78,46	" 6,64

2-Formyl-2-[3-oxobutyl]-5,6-cyclopenteno-tetralon-(1)

(XIV) (roh)

In einem 50-ccm-Kölbchen löst man 3g XIII in 25 ccm absol. Benzol und gibt dazu 3g frisch destilliertes Methyl-vinyl-keton (stabilisiert mit 0,6% Hydrochinon und 0,6% Essigsäure) sowie 8 Tropfen Triäthylamin. Man läßt 6 Tage verschlossen stehen und destilliert dann die flüchtigen Bestandteile im Vakuum ab. Das zurückbleibende Öl wird in 25 ccm absol. Benzol gelöst und die Lösung durch Chromatographieren an saurem Al_2O_3 (Aktivitätsstufe I) gereinigt. Nun wird das Benzol abdestilliert und das verbleibende Öl sofort cyclisiert; Ausb. 3g (77% d.Th.).

6-Oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren (XV)

3g des obigen gelben Öls XIV werden in 130 ccm Dioxan gelöst, mit 140 ccm einer 3-proz. wäßrigen Kalilauge versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß im Ölbad erhitzt. Das ausgefallene cyclische Keton wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 163°. Ausb. 2,5g (quantitativ).

5,071 mg Subst.	15,915 mg CO_2	3,430 mg H_2O
$C_{17}H_{18}O$ (238,3)	Ber. C 85,67	H 7,61
	Gef. " 85,67	" 7,57

6,7,8,8a,9,10-Hexahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren (XVI)

In einem 25-ccm-Spitzkolben werden 1g XV, 0,5g Ätznatron, 10 ccm reines Diäthylenglycol und 2,5 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat 1 Stde. gerückflusst. Dann werden Wasser und überschüssiges Hydrazinhydrat abdestilliert bis die Temperatur des Ölbades auf 195 - 200° gestiegen ist. Nun wird ein Steigrohr aufgesetzt und im Ölbad 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (240-245°). Nach dem Abkühlen wird mit verd. Salzsäure angesäuert, zweimal mit Benzol ausgeschüttelt, die benzolische Lösung mit $NaHCO_3$-Lösung und Wasser neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und die verbleibenden hellbraunen Kristalle bei 0,01 mm und 120-130° Ölbadtemp. sublimiert. Für die Analyse wird aus absol. Äthanol/Petroläther (4:1) umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 77-78°; Ausb. 842 mg (88% d.Th.).

4,442 mg Subst.	14,830 mg CO_2	3,590 mg H_2O
$C_{17}H_{20}$ (224,3)	Ber. C 91,01	H 8,99
	Gef. " 91,09	" 9,04

1,2-Cyclopenteno-phenanthren (XVII)

542 mg XVI werden mit 200 mg 30-proz. Pd/Kohle unter Stickstoff 45 Min. auf 300° im Salzbad erhitzt. Die Wasserstoffentwicklung beginnt bei 140° und ist nach 15 Min. beendet. Der Rückstand wird mit absol. Benzol aufgenommen und von Ungelöstem filtriert. Dann destilliert man das Lösungsmittel ab, zuletzt i.Vak.. Die

Sublimation bei 0,03 mm und 150° Ölbadtemp. liefert farblose Kristalle, die zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 135° (Lit.: 133-134° [27]; 135-136° [33]); Ausb. 145 mg (28% d.Th.).

5,100 mg Subst.	17,435 mg CO_2	3,000 mg H_2O
$C_{17}H_{14}$ (218,3)	Ber. C 93,53	H 6,47
	Gef. " 93,30	" 6,58

6-Methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren (XVIII)

In eine CH_3MgJ-Lösung - hergestellt aus 14g Methyljodid und 2,5g Magnesiumspäne in 30 ccm absol. Äther - wird die Lösung von 2,5g feingepulvertem XV in 30 ccm Tetrahydrofuran tropfenweise unter Kühlung und Rühren zugegeben und das Ganze 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Dann werden die Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit absol. Benzol versetzt und weitere 2 Stdn. unter Rückfluß und Ausschluß von Feuchtigkeit gekocht. Die Aufarbeitung geschieht durch Eingießen in Eiswasser, Ansäuern mit verd. Salzsäure und Ausäthern. Der Rückstand der äther. Lösung wird ohne weitere Reinigung mit 1g 30-proz. Pd/Kohle im KNO_3-Bad unter Stickstoff 20 Min. auf 310° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das an der Wand haftende Destillat mit Äther heruntergespült und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels das Reaktionsgut noch-

33) W.E.Bachmann u. M.C.Kloetzel, J.Amer.chem.Soc. 59, 2207 (1937)

mals 30 Min. auf 300° erhitzt. Es wird mit absol. Benzol aufgenommen, die benzolische Lösung eingedampft und der Rückstand bei 0.01 mm und 100-120° Ölbadtemp. sublimiert. Zur Analyse wird aus Äthanol umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 109° (Lit.: 106-107° [30]). Ausb. 1g (41% d.Th.).

4,462 mg Subst.	15,185 mg CO_2	2,740 mg H_2O
$C_{18}H_{16}$ (232,3)	Ber. C 93,06	H 6,94
	Gef. " 92,90	" 6,88

Lebenslauf

Am 16.Juli 1933 wurde ich in Łódź geboren als zweiter Sohn des Spinnereibesitzers Erwin Mühle und seiner Ehefrau Luise Mühle geb. Bernhardt.

Im Jahre 1939 kam ich zur Schule, nachdem Polen von deutschen Truppen besetzt worden war. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule wechselte ich 1943 über zur "General von Briesen-Oberschule".

Im Verlauf der Kriegshandlungen verließ unsere Familie 1945 Polen und zog nach kurzem Aufenthalt in Berlin nach Lichtenfels in Oberfranken. Dort setzte ich die unterbrochene Schulausbildung in der dritten Realschulklasse fort. Von 1950 bis 1952 besuchte ich die Oberrealschule in Coburg, an der ich im Juni 1952 das Abitur ablegte.

Im November 1952 begann ich mit dem Chemiestudium an der Phil.-Theol. Hochschule in Bamberg und wechselte im Sommersemester 1955 zur Universität Erlangen über. Das Vorexamen legte ich im Jahre 1957 ab, das Diplomexamen im Jahre 1959; anschließend führte ich die Diplom- und Doktor-Arbeit aus.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN